



ارزش پیش گویی کننده ژلاتیناز نوتروفیل همراه با لیپوکالین ادراری برای تشخیص اسکار کلیه در کودکان مبتلا به
رفلاکس وزیکواورترال (مرکز تحقیقات رشد کودکان)

Predictive value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosis of renal scar in children with vesicoureteral reflux



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: بنفشه آراد

کلمات کلیدی: عفونت ادرار - رفلاکس وزیکواورترال - اسکار کلیه



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۲۰۵۲
عنوان فارسی طرح	ارزش پیش گویی کننده ژلاتیناز نوتروفیل همراه با لیپوکالین ادراری برای تشخیص اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال (مرکز تحقیقات رشد کودکان)
عنوان لاتین طرح	Predictive value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosis of renal scar in children with vesicoureteral reflux
کلمات کلیدی	عفونت ادرار - رفلاکس وزیکواورترال - اسکار کلیه

نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۹۰۰
ضرورت انجام تحقیق	<p>عفونتهای ادراری از مهم ترین و شایعترین عفونتها در سنین کودکی می باشند و اهمیت تشخیص و درمان زودرس عفونتهای ادراری در این سنین، امکان ایجاد اسکار کلیه متعاقب آن است. (۱) رفلاکس وزیکو اورتال یکی از آنومالی های شایع مادرزادی سیستم ادراری است که ۵۰-۳۰٪ با عفونت ادراری همراه است. (۲) عفونتهای ادراری تکرار شونده با احتمال ۶۰-۱۵٪ باعث آسیب پارانشیمال و اسکار کلیه خواهد شد. (۳) از عوارض مهم اسکار کلیه، نارسایی مزمن کلیه و هیپرتانسیون است. (۴) DMSA scan (دی مرکاپتوسوکسینیک اسید) جهت تایید تشخیص پیلونفریت حاد و به عنوان روشی حساس برای بررسی آسیب پارانشیمال کلیه به کار می رود. (۵) برای تایید تشخیص اسکار کلیه اسکن DMSA باید ۶-۴ ماه بعد از پیلونفریت حاد تکرار شود، ولی گران بودن، عدم دسترسی در همه مراکز درمانی و قرارگیری در معرض اشعه وجود دارد. (۶) ژلاتیناز همراه لیپوکالین نوتروفیل یک پروتئین از خانواده لیپوکالین است که ناقل آهن می باشد. NGAL در نوتروفیلهای انسان تظاهر یافته و نقش مهمی در ایمنی ذاتی در عفونتهای باکتریال دارد. (۱۰) و NGAL ادراری می تواند مارکر غیر تهاجمی جهت بررسی زودرس اسکار کلیه باشد.</p>
هدف کلی	<p>تعیین ارزش پیش گویی کننده ژلاتیناز نوتروفیل همراه با لیپوکالین ادراری برای تشخیص اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکو اورتال</p>
خلاصه روش کار	<p>کودکان مبتلا به رفلاکس ادراری مراجعه کننده به درمانگاه کلیه بیمارستان کودکان قدس قزوین که در سه ماه اخیر عفونت ادرار نداشته اند را به دو دسته دارای اسکار کلیه و بدون اسکار کلیه تقسیم خواهیم نمود. NGAL ادرار در این دو گروه اندازه گیری خواهد شد. به تعداد مساوی از بیماران این دو گروه، کودکانی بدون سابقه عفونت ادرار که از نظر سن و جنس همسان سازی شده باشند، گروه شاهد وارد مطالعه می شوند و NGAL ادرار در آنها نیز اندازه گیری خواهد شد.</p>

اطلاعات مجری و همکاران				
نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
بنفشه آراد	مجری		فوق تخصص	banafsheh.arad@gmail.com
ابوالفضل مهیار	همکار اصلی		تخصص	Abolfazl43@yahoo.com
رضا دلیرانی	همکار			
زینب کاویانی	همکار		رزیدنت تخصص	zkavianij@gmail.com
اطلاعات تفصیلی				

عنوان	متن
چکیده طرح	<p>عفونتهای ادراری از مهم ترین و شایعترین عفونتها در سنین کودکی می باشند و اهمیت تشخیص و درمان زودرس عفونتهای ادراری در این سنین، امکان ایجاد اسکار کلیه متعاقب آن است. برگشت ادرار از مثانه به کلیه، یکی از آنومالی های شایع مادرزادی سیستم ادراری است که ۵۰-۳۰٪ با عفونت ادراری همراه است. عفونتهای ادراری تکرار شونده با احتمال ۶۰-۱۵٪ باعث آسیب پارانشیمال و اسکار کلیه خواهد شد. اسکن دی مریکاپتوسوگسینیک اسید جهت تایید تشخیص پیلونفریت حاد و به عنوان روشی حساس برای بررسی آسیب پارانشیمال کلیه به کار می رود. برای تایید تشخیص اسکار کلیه اسکن DMSA باید ۶-۴ ماه بعد از پیلونفریت حاد تکرار شود، ولی گران بودن، عدم دسترسی در همه مراکز درمانی و قرارگیری در معرض اشعه وجود دارد. (NGAL) ژلاتیناز همراه لیپوکالین نوتروفیل بیومارکری است که در نارسایی حاد کلیه مطالعه شده است. با توجه به موارد ذکر شده و شیوع پیلونفریت در زمینه رفلاکس ادراری و اسکار کلیه متعاقب آن، جهت بررسی ارتباط NGAL ادرار و اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس ادراری این مطالعه طراحی گردید. کودکان مبتلا به رفلاکس ادراری مراجعه کننده به درمانگاه کلیه بیمارستان قدس قزوین که در سه ماه اخیر عفونت ادرار نداشته اند را به دو دسته دارای اسکار کلیه و بدون اسکار کلیه تقسیم خواهیم نمود. NGAL ادرار در این دو گروه اندازه گیری خواهد شد. به تعداد مساوی از بیماران این دو گروه، کودکانی بدون سابقه عفونت ادرار که از نظر سن و جنس همسان سازی شده باشند، گروه شاهد وارد مطالعه می شوند و NGAL ادرار در آنها نیز اندازه گیری خواهد شد. به این ترتیب میزان NGAL در کودکان سالم بدست آمده و این میزان در دو گروه بیماران نیز مقایسه خواهد شد.</p>
پیشینه طرح	<p>اهمیت NGAL ادرار در تشخیص زودرس نارسایی کلیه به اثبات رسیده است. NGAL پلاسما در بیمارانی که پیلونفریت حاد دارند، بالاتر از بیمارانی است که عفونت ادراری تحتانی دارند و سطح NGAL پلاسما پس از درمان آنتی بیوتیکی مناسب کاهش می یابد. در سال ۲۰۱۵ مقاله ای توسط رفیعی و همکاران چاپ شد. در این مطالعه NGAL ادرار را کودکانی که پیلونفریت داشتند، اندازه گیری نمودند. NGAL ادرار در بیمارانی که پیلونفریت حاد و اسکار کلیه داشتند، بالاتر از بیمارانی بود که پیلونفریت حاد بدون اسکار کلیه داشتند. نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار تفاوت قابل ملاحظه ای در دو گروه بیماران نداشت. بهترین cutoff value برای NGAL ادرار با استفاده از آنالیز ROC برایتشخیص اسکار کلیه ۷۰۳۲ng/ml ذکر شد. ولی در مطالعه Yim و همکاران در سال ۲۰۱۴ در کودکانی با عفونت ادراری تب دار به این نتیجه رسیدند که NGAL ادرار و نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار مارکرهای خوبی برای مانیتورینگ درمانی و تشخیصی فاز حاد پیلونفریت و عفونت های ادراری بدون نارسایی حاد یا مزمن کلیه هستند، ولی ارزش پیش گویی کننده برای اسکار کلیه یا وجود رفلاکس ادراری ندارند. بهترین cutoff value برای NGAL ادرار جهت تشخیص پیلونفریت حاد ۲۳۰۹۵ ng/ml و برای نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار ۲۷۶۰۵ ng/mgcr بیان شد.</p>
فهرست کلی فصول	<p>- عنوان طرح - بیان مسئله - بررسی متون - اهداف و فرضیات - روش اجرای طرح - روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها - منابع و مآخذ</p>
هدف از اجرا	<p>الف-هدف اصلی طرح (General Objective): تعیین ارزش پیش گویی کننده ژلاتیناز نوتروفیل همراه با لیپوکالین ادراری برای تشخیص اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال ب-اهداف فرعی (Specific Objectives: ۱) تعیین مشخصات دموگرافیک و بالینی گروه های مورد مطالعه ۲. تعیین سطح NGAL ادرار در کودکان سالم ۳. تعیین سطح NGAL ادرار در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال بدون اسکار کلیه ۴. تعیین سطح NGAL ادرار در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال با اسکار کلیه ۵. مقایسه سطح NGAL ادرار در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال و کودکان سالم ۶. مقایسه سطح NGAL ادرار در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال با و بدون اسکار کلیه ۷. مقایسه نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال و کودکان سالم ۸. مقایسه نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال با و بدون اسکار کلیه ۹. تعیین حساسیت NGAL ادرار برای پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به</p>

رفلاکس وزیکواورترال ۱۰. تعیین ویژگی NGAL ادرار برای پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال ۱۱. تعیین ارزش اخباری مثبت NGAL ادرار برای پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال ۱۲. تعیین ارزش اخباری منفی NGAL ادرار برای پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال ۱۳. تعیین حساسیت NGAL ادرار به کراتینین ادرار برای پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال ۱۴. تعیین ویژگی NGAL ادرار به کراتینین ادرار برای پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال ۱۵. تعیین ارزش اخباری مثبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار برای پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال ۱۶. تعیین ارزش اخباری منفی NGAL ادرار به کراتینین ادرار برای پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال

۱. مشخصات دموگرافیک و بالینی گروه های مورد مطالعه چگونه است؟ ۲. سطح NGAL ادرار در کودکان سالم چقدر است؟ ۳. سطح NGAL ادرار در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال بدون اسکار کلیه چقدر است؟ ۴. سطح NGAL ادرار در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال با اسکار کلیه چقدر است؟ ۵. سطح NGAL ادرار در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال و کودکان سالم متفاوت است. ۶. سطح NGAL ادرار در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال و اسکار کلیه بالاتر از کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال بدون اسکار است. ۷. نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال و کودکان سالم متفاوت است. ۸. نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال با اسکار کلیه بالاتر از کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال بدون اسکار کلیه است. ۹. حساسیت سطح NGAL ادرار در پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال چقدر است؟ ۱۰. ویژگی سطح NGAL ادرار در پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال چقدر است؟ ۱۱. ارزش اخباری مثبت سطح NGAL ادرار در پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال چقدر است؟ ۱۲. ارزش اخباری منفی سطح NGAL ادرار در پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال چقدر است؟ ۱۳. حساسیت نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار در پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال چقدر است؟ ۱۴. ویژگی نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار در پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال چقدر است؟ ۱۵. ارزش اخباری مثبت نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار در پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال چقدر است؟ ۱۶. ارزش اخباری منفی نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار در پیش بینی اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال چقدر است؟

فرضیات یا سوالات پژوهشی

چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	بیمارستانهای کودکان
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	عفونت ادرار اسکار کلیه لیپوکالین همراه ژلاتیناز نوتروفیل
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	در این مطالعه موردی-شاهدی از میان کودکان زیر ۱۲ سال مراجعه کننده به درمانگاه نفرولوژی بیمارستان کودکان قدس قزوین و از فروردین ۹۵ تا فروردین ۹۶، کودکانی که مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال هستند و سابقه عفونت ادراری دارند و از آخرین حمله عفونت ادراری حداقل ۳ ماه گذشته باشد و در هنگام نمونه گیری عفونت ادراری نداشته باشند، وارد مطالعه خواهند شد و نمونه NGAL ادرار از بیماران گرفته می شود. مطالعه از نوع اپیدمیولوژیک تحلیلی موردی شاهدی می باشد. عدم عفونت ادرار در زمان نمونه گیری با U/A نرمال با کشت ادرار منفی مشخص خواهد شد. به تعداد بیمارانی که وارد مطالعه می شوند، کنترل سالم نیز وارد مطالعه شده که از نظر سن و جنس با بیماران مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال همسان سازی می شوند. این بیماران سابقه عفونت

ادراری ندارند. سوابق عفونت ادراری در صورت درمان سرپایی بر پایه آزمایشات قبلی آنالیز و کشت ادرار و در صورت بستری شدن بر اساس خلاصه پرونده قبلی ثبت خواهد گردید. علایم عفونت ادراری به تب، درد شکم و پهلوها و علایم تحریکی ادرار همراه پیوری ($WBC \geq 5/HPF$) در آزمایش آنالیز ادرار و کشت مثبت ادرار مشخص خواهد شد. آزمایش کشت مثبت ادرار در صورت نمونه گیری وسط ادرار یا استفاده از کیسه به رشد بیش از ۱۰۵ کلونی از یک نوع میکروب و در صورت استفاده از کاتتر به رشد بیش از ۵۰۰۰ کلونی از یک نوع باکتری اطلاق خواهد شد. در صورت کشت ادراری منفی عفونت ادرار بر اساس کاهش فوکل یا منتشر جذب ماده ایزوتوپ توسط پارانیشیم کلیه در اسکن **DMSA** خواهد بود. سونوگرافی کلیه ها، مجاری ادرار و مثانه برای همه بیماران انجام می شود. سائز کلیه ها تعیین می گردد و همچنین در صورت آنومالی سیستم ادراری، بیمار از مطالعه حذف می گردد. بیمارانی که نارسایی حاد یا مزمن کلیه داشته باشند، وارد مطالعه نخواهند شد. نارسایی کلیه بر اساس افزایش کراتینین سرم در زمان بستری یا کراتینین سرم در هنگام مراجعه سرپایی خواهد بود. **VCUG** در همه پسرها و دخترهای زیر ۲ سال و **RNC** رادیونوکلئوسیتوگرافی) در دختران بالای ۲ سال جهت بررسی رفلاکس وزیکواورترال انجام می شود. شدت رفلاکس در **VCUG** از گرید ۱ تا ۵ و در **RNC** به صورت خفیف، متوسط و شدید توصیف می گردد. اسکن **DMSA** در فاز حاد عفونت ادراری برای همه بیماران انجام می شود و در کودکانی که اسکن اولیه تغییرات غیر طبیعی نشان دهد، ۴ تا ۶ ماه بعد اسکن **DMSA** تکرار خواهد شد. بر اساس اسکن **DMSA** در این زمان، بیماران به دو گروه با و بدون اسکار کلیه تنظیم خواهند شد. اسکار کلیه بر اساس از بین رفتن قسمتی از بافت کلیه یا حدود کورتکس کلیه تعریف می شود. شدت اسکار بر اساس گرید ۱ تا ۴ به صورت زیر خواهد بود: ۰ = نرمال ۱ = اسکار فوکل در یک ناحیه ۲ = اسکار در ۲ ناحیه ۳ = اسکار در ۳ ناحیه ۴ = کاهش جنرالیزه کورتکس کلیه پس از پر نمودن فرم رضایتنامه توسط والدین نمونه ادرار جهت اندازه گیری **NGAL** ادراری و کراتینین ادراری از بیماران گرفته می شود. نمونه ها در لوله های استریل جمع آوری و سپس سانتیفریژ شده و تا دو روز در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد نگهداری می شود و بعد برای ذخیره سازی طولانی مدت در دمای منفی هفتاد درجه سانتی گراد نگهداری خواهد شد. **NGAL** ادراری توسط کیت های **Bio Porto Diagnostic Gentofte Denmark** توسط روش **ELISA** و بر اساس دستور کارخانه سازنده اندازه گیری خواهد شد. کراتینین ادرار با استفاده از روش **Jaffe rate – blanked creatinine** اندازه گیری می شود. **NGAL** ادراری و نسبت آن به کراتینین ادراری در کودکان سالم با کودکان مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال با یا بدون اسکار کلیه مقایسه خواهد شد. معیارهای ورود به مطالعه: ۱- کودکان کمتر از ۱۲ سالی که رفلاکس وزیکواورترال دارند. ۲- عدم وجود عفونت ادرار تا سه ماه قبل از نمونه گیری معیارهای خروج از مطالعه: ۱- نارسایی حاد یا مزمن کلیه نارسایی کلیه و عفونت ادرار سبب افزایش **NGAL** ادرار شده و به عنوان متغیرهای مداخله گر در این مطالعه تلقی می شوند، بنابراین با اندازه گیری اوره و کراتینین سرم و آزمایش آنالیز و کشت ادرار بیماران مبتلا به نارسایی کلیه و عفونت ادرار وارد مطالعه نخواهند شد. در مورد **cutoff value** برای **NGAL** ادرار در مقالات مختلف از روش آنالیز **ROC** استفاده شده و مقادیر مختلفی ذکر شده است. بر اساس مطالعه رفیعی و همکاران، بهترین **cutoff value** برای **NGAL** ادرار در تشخیص اسکار کلیه 7.32 ng/ml ذکر شده است. (۱۴) در مطالعه **Hyung Eun Yim** و همکاران بهترین **cutoff value** برای **NGAL** ادرار جهت تشخیص پیلونفریت حاد 23.95 ng/ml و برای نسبت **NGAL** ادرار به کراتینین ادرار 276.5 ng/mgCr ذکر شده است. (۱۳) ما برای مطالعه خود با استفاده از آنالیز **ROC**، **cutoff value** تعیین خواهیم کرد.

رفلاکس وزیکواورترال یک آنومالی شایع سیستم ادراری است، که سبب عفونت های مکرر ادراری در کودکان می شود. این عفونتها امکان ایجاد اسکار کلیه و عوارض متعاقب آن را ایجاد می کند. بدست آوردن مارکر غیر تهاجمی با توجه به حساسیت سنی و لزوم تشخیص زودرس در این گروه، دلیل اجرای این مطالعه جهت بررسی **NGAL** ادرار به عنوان مارکر اسکار کلیه شد.

دلایل ضرورت و توجیه انجام کار

عفونت ادرار برگشت ادرار از مثانه به حالب لیپوکالین همراه ژلاتیناز نوتروفیل

کلید واژه های فارسی بازنگری شده

Rafiei A, Mohammadjafari H, Bazi S, et al. Urinary gelatinase-associated lipocalin(NGAL) might be an independent marker for anticipating scar formation in children with acute pyelonephritis. J Renal Prev. ۲۰۱۵ Jun ۱; ۴(۲): ۳۹-۴۴

فهرست منابع و مراجع علمی داخلی

Montini G, Tullus K, Hewitt IK. Febrile urinary tract infections in children. N Eng J Med ۳۶۵:۳۳۹-۳۵۰. ۲. Ichino M, Kusaca M, Kuroyanaqi Y, et al. Urinary neutrophil-gelatinase associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. J Urol. ۲۰۱۰ May; ۱۸۳(۵):۲۰۰۱-۷. ۳. Saadeh SA, Matoo TK. Managing urinary tract infections. Pediatric Nephrology. ۲۰۱۱; ۲۶:۱۹۶۷-۷۶. ۴. Peters CA, Skoog Sj, Arant Jr BS, et al. Summary of the AUA guideline in management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol ۲۰۱۰; ۱۸۴: ۱۱۳۴-۴۴. ۵. Rushton HG, Majid M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. J Urol ۱۹۹۲; ۱۴۸, ۱۷۲۶-۳۲. ۶. Abedi SM, Mohammadjafari H, Hosseinimehr SJ, et al. Imaging of renal cortex in nuclear medicine. Journal of Clinical Excellence. ۲۰۱۴; ۲:۵۰-۶۹. ۷. Paintsil E. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. Curr Opin Pediatr, ۲۰۰۸, ۲۵, ۸۸-۹۴. ۸. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens, ۲۰۰۸, ۱۷; ۱۲۷-۱۳۲. ۹. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol, ۲۰۰۳, ۱۴: ۲۵۳۴-۲۵۴۳. ۱۰. Borregaard N, Cowland JB. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein. Biometals, ۲۰۰۶, ۱۹: ۲۱۱-۲۱۵. ۱۱. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin ۲ mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. Nature, ۲۰۰۴, ۴۳۲: ۹۱۷-۹۲۱. ۱۲. Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, et al. Increased urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in a rat model of upper urinary tract infection. J Urol, ۲۰۰۹, ۱۸۱: ۲۳۲۶-۲۳۳۱. ۱۳. Yim HE, Yim H, Bae ES, et al. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections. Pediatr Nephrol, ۲۰۱۴ Nov; ۲۹(۱۱): ۲۱۸۱-۹. ۱۵. Sim JH, Yim HE, Bae ES, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute pyelonephritis in children with urinary tract infections. Pediatr Res. ۲۰۱۵ Jul; ۷۸(۱): ۴۸-۵۵

فهرست منابع و مراجع علمی خارجی

بدست آوردن رابطه بین NGAL ادرار و اسکار کلیه، و در صورت مرتبط بودن می تواند به عنوان یک مارکر غیر تهاجمی جهت تشخیص اسکار کلیه مطرح شود و با تحقیقات بیشتر اثبات گردد.

خلاصه نتیجه اجرای طرح

دکتر رفیعی و همکاران در مقاله ای در مجله در سال ۲۰۱۵، کودکانی که مبتلا به عفونت ادرار و رفلاکس وزیکواورترال بودند را پس

سابقه علمی طرح و پژوهش های انجام

شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران از تکمیل دوره آنتی بیوتیکی به دو گروه با و بدون اسکار کلیه تقسیم نمودند و NGAL ادرار را در هر دو گروه اندازه گیری نمودند. نتیجه این بود که در بیماران مبتلا به اسکار کلیه NGAL ادرار بالاتر بود. در این مطالعه NGAL ادرار بلافاصله پس از درمان عفونت ادرار اندازه گیری شده و امکان اثر عفونت ادرار بر آن وجود دارد.

خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده در این مطالعه NGAL ادرار و نسبت آن به کراتینین در کودکان سالم و مبتلا به رفلاکس وزیکو اورتال با و بدون اسکار کلیه بدست خواهد آمد. تکرار عفونت ادرار، سایز کلیه ها، درجه رفلاکس ادرار و شدت اسکار کلیه در بیماران مبتلا به رفلاکس وزیکو اورتال و سابقه عفونت ادرار بررسی خواهد شد.

WhatRequirementsAreMet

ملاحظات گروه

ملاحظات ناظر

HomeAddress

قزوین - خیابان دانشگاه - کوچه ۱۹ - پلاک ۵۲

WorkPlace

بیمارستان کودکان قدس - قزوین

جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری بر اساس فرمول زیر کودکان زیر ۱۲ سال که رفلاکس وزیکو اورتال دارند و از فروردین سال ۹۵ تا فروردین سال ۹۶ به درمانگاه کلیه بیمارستان قدس قزوین مراجعه نموده اند، بر اساس معیارهای ورود و خروج ذکر شده وارد مطالعه خواهند شد. نمونه گیری تا زمانی ادامه می یابد که ۵۰ بیمار دارای اسکار کلیه وارد مطالعه شوند. $n=82$ $n=(\mu_1 - \mu_2)^2 / ((\sigma_1^2 / n_1) + (\sigma_2^2 / n_2))$ $n=82$ $\mu_1=233$ (۱۵) $\mu_2=71$ (۱۵) $\delta=330$ (۱۵) $\delta=330$ (۱۵) $\delta=330$ (۱۵)

بیان مسأله و بررسی متون

عفونتهای ادراری از مهم ترین و شایعترین عفونتها در سنین کودکی می باشند و اهمیت تشخیص و درمان زودرس عفونتهای ادراری در این سنین، امکان ایجاد اسکار کلیه متعاقب آن است. (۱) برگشت ادرار از مثانه به کلیه، یکی از آنومالی های شایع مادرزادی سیستم ادراری است که ۳۰-۵۰٪ با عفونت ادراری همراه است. (۲) عفونتهای ادراری تکرار شونده با احتمال ۶۰-۱۵٪ باعث آسیب پارانشیمال و اسکار کلیه خواهد شد. (۳) از عوارض مهم اسکار کلیه، نارسایی مزمن کلیه و هیپرتانسیون است، که تشخیص زودرس برگشت ادراری و جلوگیری از تکرار عفونت ادرار توسط پیشگیری طبی یا درمان جراحی آنتی رفلاکس در جلوگیری از پیشرفت اسکار کلیه اهمیت دارد. (۴) DMSA scan (دی مرکاپتوسوسکسینیک اسید) جهت تایید تشخیص پیلونفریت حاد و به عنوان روشی حساس برای بررسی آسیب پارانشیمال کلیه به کار می رود. (۵) برای تایید تشخیص اسکار کلیه اسکن DMSA باید ۶-۴ ماه بعد از پیلونفریت حاد تکرار شود، ولی گران بودن، عدم دسترسی در همه مراکز درمانی و قرارگیری در معرض اشعه وجود دارد. (۶) در حال حاضر وسیله های تشخیصی از اقدامات تهاجمی و با اشعه زیاد به اقدامات غیرتهاجمی شیفته شده اند. (۷) در مورد تشخیص و درمان زودرس اسکار کلیه نیز تحقیقات روش ها و مارکرهای جدید غیرتهاجمی در حال انجام است. از بیومارکرهای جدید می توان به KIM-۱ (Kidney Injury Molecule-۱)، سیستاتین C، سرم، α میکروگلوبین و β میکروگلوبین اشاره نمود. (NGAL) ژلاتیناز همراه لیپوکالین نوتروفیل بیومارکری است که در نارسایی حاد کلیه مطالعه شده است. NGAL ادرار در آسیبهای حاد توپولر قبل از کراتینین پلاسما قابل ارزیابی است و برای تشخیص زودرس نارسایی حاد کلیه به کار می رود. (۸) و (۹) (NGAL) ژلاتیناز همراه لیپوکالین نوتروفیل یک پروتئین از خانواده لیپوکالین است که ناقل آهن می باشد. NGAL در نوتروفیل های انسان تظاهر یافته و نقش مهمی در ایمنی ذاتی در عفونتهای باکتریال دارد. (۱۰) و (۱۱) نسخه برداری NGAL توسط لیپوپلی ساکاریدهای باکتریها از طریق رسپتور Toll-like افزایش می یابد و رشد باکتریها با تخلیه سیدروفورهای حاوی آهن کاهش می یابد. (۱۱) در مطالعه ای که بر روی موشها انجام شد، NGAL mRNA کلیوی و سطح پروتئین بلافاصله پس از تزریق باکتری افزایش یافت. NGAL ادراری

موشها به طور قابل توجهی در مراحل زودرس عفونت و حتی بعد از رفع عفونت و ایجاد فیبروز وسیع بالا بود، که فایده NGAL ادرار را به عنوان یک مارکر پیلونفریت حاد و اسکار کلیه مطرح می کند. (۱۲) با توجه به موارد ذکر شده و شیوع پیلونفریت در زمینه رفلاکس ادراری و اسکار کلیه متعاقب آن، جهت بررسی ارتباط NGAL ادرار و اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس ادراری این مطالعه با هدف تعیین ارزش پیش گویی کننده ژلاتیناز نوتروفیل همراه با لیپوکالین ادراری (NGAL) برای تشخیص اسکار کلیه در کودکان مبتلا به رفلاکس و زیکوآورتال طراحی گردید. بررسی متون: در مطالعه Bennet و همکاران NGAL ادرار به عنوان مارکر زودرس نارسایی حاد کلیه پس از جراحی بای پس قلبی-عروقی بررسی شد. در این مطالعه از ۱۹۴ بیمار جراحی شده، ۹۹ بیمار (۵۱٪) دچار نارسایی حاد کلیه شدند. کراتینین سرم طی ۳-۲ روز به طور تأخیری افزایش یافت، ولی متوسط NGAL ادرار ۲ ساعت پس از جراحی قلبی-عروقی ۱۵ برابر و طی ۴-۶ ساعت ۲۵ برابر شد. AUC برای NGAL ادرار ۲ ساعت بعد از جراحی ۰.۹۵ با حساسیت ۹۲٪ و اختصاصی بودن ۹۰٪ برای پیش بینی نارسایی حاد کلیه بدست آمد. $\text{cutoff} = 100 \text{ ng/ml}$ بود، بنابراین سطح NGAL ادرار ۲ ساعت بعد از جراحی با شدت و مدت نارسایی حاد کلیه، نیاز به دیالیز و مورتالیتیه رابطه داشت. (۱۳) در مطالعه Seo ۴۷ شیرخوار ۱-۱۲ ماهه با اولین حمله عفونت ادراری بررسی شدند. این بیماران بر اساس آسیب کورتیکال در اسکن DMSA به دو گروه آسیب کورتیکال (۲۴ بیمار) و بدون آسیب کورتیکال (۲۳ بیمار) تقسیم شدند. ۴ روز پس از درمان آنتی بیوتیکی، سطح متوسط NGAL ادرار در گروه آسیب کورتیکال به $60-360 \text{ ng/ml}$ ($P=0.001$) کاهش یافت، ولی تفاوت قابل توجهی در NGAL ادرار در گروه بدون آسیب کورتیکال دیده نشد. $\text{Cutoff} = 61 \text{ ng/ml}$ برای تشخیص گروه آسیب کورتیکال با $AUC = 0.74$ محاسبه شد. (۱۴) در مطالعه Yilmaz و همکاران در سال ۲۰۰۹ ارزش NGAL ادرار به عنوان مارکر تشخیص زودرس عفونت ادراری در کودکان بررسی شد. در این تحقیق ۶۰ بیمار با پیلونفریت و ۲۹ کنترل سالم وارد مطالعه شدند. NGAL ادرار توسط روش ELIZA اندازه گیری شد. اسکن DMSA در طی ۷ روز اول عفونت ادراری جهت افتراق پیلونفریت از سیستیت انجام شد. NGAL ادرار به طور قابل ملاحظه ای در گروه عفونت ادراری بالاتر از کنترل بود. (91.02 ng/ml vs 14.29 ng/ml) و $\text{cutoff} = 20 \text{ ng/ml}$ برای NGAL ادرار جهت تشخیص پیلونفریت در نظر گرفته شد. حساسیت و اختصاصی بودن آن به ترتیب ۹۷٪ و ۷۶٪ تعیین شد ($\text{Area Under Curve (AUC)} = 0.979$) متوسط نسبت UNGAL/Cr در گروه عفونت ادراری به طور قابل توجهی بالاتر بود. (180.8 ng/mg Cr vs 201.81 ng/mg Cr , $P=0.0001$) و $\text{cutoff} = 30 \text{ ng/mg Cr}$ برای UNGAL/Cr جهت تشخیص عفونت ادراری تعیین گردید. حساسیت و اختصاصی بودن آن به ترتیب ۹۸٪ و ۷۶٪ بدست آمد ($AUC = 0.992$). بنابراین NGAL ادرار و نسبت UNGAL/Cr به عنوان مارکر حساسی برای تشخیص زودرس عفونت ادراری در غیاب نارسایی حاد و مزمن کلیه مطرح گردد و cutoff برای پیش گویی عفونت ادرار پایین تر از میزان آن نارسایی حاد کلیه بود. (۱۵) در سال ۲۰۱۰ Ichino و همکاران، NGAL ادرار را در کودکانی که رفلاکس ادراری داشتند، در زمانی که عفونت ادراری وجود نداشت، اندازه گیری نمودند. در این مطالعه ابتدا این مارکر در کودکان سالم بررسی شد. NGAL ادرار در شیرخواران کمتر از یک سال سالم بالاتر از میزان گزارش شده نرمال در کودکان بزرگتر بود (۰.۷ تا ۹.۸ نانو گرم در میلی لیتر). حتی بعد نرمالیزه شدن مقادیر NGAL ادرار با غلظت کراتینین ادرار هنوز میزان آن در شیرخواران بالاتر بود، ولی میزان آن در سال بعد به مقادیر طیف نرمال می رسید. علاوه بر این هیچ اختلافی در نمونه های دختران و پسران دیده نشد. پس از این مرحله، میزان NGAL ادرار در ۳۴ بیمار مبتلا به رفلاکس و زیکوآورتال اندازه گیری و با سطح آن در موارد کنترل سالم مقایسه شد. بیماران مبتلا به رفلاکس ادراری در سه ماه گذشته عفونت ادراری نداشتند. مقادیر NGAL و کراتینین با میزان متوسط آن برای سن نرمالیزه شد. NGAL ادرار در بیمارانی که رفلاکس ادراری داشتند از گروه کنترل بالاتر بود، ولی با درجه رفلاکس رابطه ای نداشت. در بیمارانی که اسکار کلیه داشتند بدون در نظر گرفتن درجه رفلاکس ادراری این مارکر در ادرار بالاتر بود. در این مطالعه $\text{cutoff value of } 1$ حساسیت ۸۹.۵٪ و اختصاصی بودن ۱۰۰٪ را داشت ($\text{AUC of ROC curve } 0.947$). مکانیسم بالا رفتن ادرار NGAL از سایر بیومارکرها متفاوت است. NGAL بطور گذرا در نفرونهای در حال تکامل تظاهر می یابد و باعث می شود بافت متانفریک به گلومرول و توبول

پروگزیمال تمایز یابد. افزایش NGAL ادرار در اسکار کلیه ممکن است به علت سنتز *de novo* در سلولهای توبولهای کلیه در حال رژنرسانس در طی پروسه اسکار کلیه باشد. (۲) Hyung Eun Yim و همکاران در سال ۲۰۱۴ با مطالعه در کودکانی با عفونت ادراری تب دار به این نتیجه رسیدند که NGAL ادرار و نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار مارکرهای خوبی برای مانیتورینگ درمانی و تشخیصی فاز حاد پیلونفریت و عفونت های ادراری بدون نارسایی حاد یا مزمن کلیه هستند، ولی ارزش پیش گویی کننده برای اسکار کلیه یا وجود رفلکس ادراری ندارند. بهترین *cutoff value* برای NGAL ادرار جهت تشخیص پیلونفریت حاد 23.95 ng/ml و برای نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار 276.5 ng/mgcr بیان شد. (۱۶) در سال ۲۰۱۵ مقاله ای توسط رفیعی و همکاران چاپ شد. در این مطالعه NGAL ادرار را کودکانی که پیلونفریت داشتند، اندازه گیری نمودند. NGAL ادرار در بیمارانی که پیلونفریت حاد و اسکار کلیه داشتند، بالاتر از بیمارانی بود که پیلونفریت حاد بدون اسکار کلیه داشتند. نسبت NGAL ادرار به کراتینین ادرار تفاوت قابل ملاحظه ای در دو گروه بیماران نداشت. بهترین *cutoff value* برای NGAL ادرار با استفاده از آنالیز ROC برای تشخیص اسکار کلیه 7.32 ng/ml ذکر شد. (۱۷) در سال ۲۰۱۵ Jim Hyun Sim در مطالعه ای کودکانی با عفونت ادراری را بررسی نمودند و به این نتیجه رسیدند که NGAL پلاسما در بیمارانی که پیلونفریت حاد داشتند، بالاتر از بیمارانی بود که عفونت ادراری تحتانی داشتند و سطح NGAL پلاسما پس از درمان آنتی بیوتیکی مناسب کاهش یافت. (۱۸)



منابع

1. Montini G, Tullus K, Hewitt IK. Febrile urinary tract infections in children. N Eng J Med 365:239-250.
2. Ichino M, Kusaca M, Kuroyanaqi Y, et al. Urinary neutrophil-gelatinase associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. J Urol. 2010 May; 183(5):2001-7.
3. Saadeh SA, Matoo TK. Managing urinary tract infections. Pediatric Nephrology. 2011; 26:1967-76.
4. Peters CA, Skoog Sj, Arant Jr BS, et al. Summary of the AUA guideline in management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol 2010; 184: 1134-44.
5. Rushton HG, Majid M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. J Urol 1992; 148 , 1726-32.
6. Abedi SM, Mohammadjafari H, Hosseinimehr SJ, et al. Imaging of renal cortex in nuclear medicine. Journal of Clinical Excellence. 2014; 2:50-69.
7. Paintsil E. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. Curr Opin Pediatr, 2008, 25, 88-94.
8. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2008, 17; 127-132.
9. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsneces M, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol, 2003, 14: 2534-2543.

- Borregaard N, Cowland JB. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic .10
protein. *Biometals*, 2006, 19: 211-215
- Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection .11
.by sequestering iron. *Nature* , 2004, 432: 917-921
- Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, et al. Increased urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin .12
.levels in a rat model of upper urinary tract infection. *J Urol*, 2009, 181: 2326-2331
- Bennet M, Dent CL, Dastralas S, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac .13
.surgery: a prospective study. *Clin J AM Soc Nephrol* 3, 665-673
- Seo WH, Nam SW, Eh, et al. A rapid plasms neutrophil gelatinase-associated lipocalin assay for .14
diagnosis of acute pyelonephritis in infants with acute febrile urinary tract infections. *European Journal of*
Pediatrics, Feb 2014, vol 173, 229-232
- Yilmaz A, Sevetoglu E, Gedikbasi A, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary .15
.neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol*. Dec 2009, 24: 2387
- Yim HE, Yim H, Bae ES, et al. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with .16
.febrile urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*, 2014 Nov; 29(11): 2181-9
- Rafiei A, Mohammadjafari H, Bazi S, et al. Urinary gelatinase-associated lipocalin(NGAL) might be an .17
independent marker for anticipating scar formation in children with acute pyelonephritis. *J Renal Prev*. 2015
.Jun 1; 4(2): 39-44
- Sim JH, Yim HE, Bae ES, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute .18
.pyelonephritis in children with urinary tract infections. *Pediatr Res*. 2015 Jul; 78(1): 48-55
-